9

CONCOURS D'AGRÉGATION

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

(Années 1897-1898)

NOTICE

SUR LES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr EDMOND FIQUET

Docteur en Médecine de l'Université de Paris



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

CONCOURS D'AGRÉGATION

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

(Années 1897-1898)

NOTICE

SUR LES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr EDMOND FIQUET

Docteur en Médecine de l'Université de Paris



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, EDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—

1898

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

J'ai fait dans cet opuscule un exposé de mes travaux scientifiques.

Dans une première partie, j'ai résumé mes publications de chimie pure qui ont été présentées devant la Faculté des sciences de Paris comme thèse de doctorat. Elles comprennent les principales propriétés de l'acide cyanacétique non connues jusqu'alors. On verra l'intérêt que présente cette question car elle m'a permis de donner un procédé général de préparation et de synthèse des nitriles non saturés.

La seconde partie comprend le résumé de mes travaux en chimie biologique dont la plupart constitue ma thèse de doctorat en médecine.

J'ai surtout étudié les produits dérivés des matières albuminoïdes, les albumoses, les peptones et les glucoprotéines, leur action physiologique, leur valeur nutritive et leur procédé de préparation. J'ai pu établir que les peptones et les albumoses qui étaient regardées comme toxiques en injection intraveineuse par tous les physiologistes devaient cette propriété aux toxines et aux ptomaïnes. Ces toxines possèdent en outre le pouvoir de provoquer l'incoagulabilité du sang, propriété que l'on croyait due aux peptones ou aux albumoses.

CHIMIE GÉNÉRALE

I

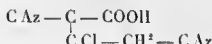
SUR LE CHLORURE DE CYANACÉTYLE

Annales de physique et chimie, 1893.

Mulder avait entrepris la préparation du chlorure de cyanacétyle mais à cause de l'instabilité du composé, il n'a pu en décrire les propriétés. Au cours de mes recherches en chimie organique j'ai été conduit à préparer ce corps et par conséquent à étudier les raisons de son instabilité.

ACTION DU PERCHLORURE DE PHOSPHORE SUR L'ACIDE CYANACÉTIQUE

J'ai préparé le chlorure de cyanacétyle par l'action du perchlorure de phosphore sur l'acide cyanacétique. C'est un liquide jaunâtre ayant l'apparence des chlorures d'acide en général. Il ne distille pas, il entre en décomposition quand on élève la température en donnant naissance à des composés très complexes. J'ai entrepris l'étude de ces dérivés ; et j'ai pu en tirer un produit cristallisé dont j'ai établi la constitution chimique, il répond à la formule



$$\begin{array}{l} \mathrm{C\,Az - C - COOH} \\ \qquad\quad \mathrm{C\,Cl - CH^2 - C\,Az} \end{array}$$

Ce corps est accompagné de composés analogues mais de poids moléculaires plus élevés, ils proviennent de la condensation de plusieurs molécules de chlorure de cyanacétyle.

PRÉPARATION DE L'ACIDE CYANACÉTIQUE

Pour préparer les dérivés du chlorure de cyanacétyle dont je viens de faire mention il fallait opérer sur de grandes quantités d'acide cyanacétique dont il n'existait pas de procédé pratique d'obtention. Celui que l'on employait généralement et qui était alors indiqué dans le *Beilstein Handbuch der Organischen chemie* était basé sur la décomposition de l'éther monochlacétique par le cyanure de potassium et la saponification de l'éther cyanacétique par l'acide sulfurique, je lui ai substitué le procédé suivant qui donne des rendements théoriques. Il consiste à traiter le monochloracétate de sodium par le cyanure de potassium au bain-marie ; il se fait du cyanacétate de sodium qui se sépare très facilement du chlorure de potassium, ce cyanacétate restant à l'état sirupeux. On met en liberté l'acide cyanacétique par l'acide chlorhydrique, il ne saponifie pas dans ces conditions le groupe CAz. On distille ensuite la portion liquide dans le vide, il reste un résidu solide qu'il suffit de traiter par l'éther pour enlever en une fois la totalité de l'acide cyanacétique formé.

ACTION DES ALDÉHYDES EN GÉNÉRAL
SUR L'ACIDE CYANACÉTIQUE

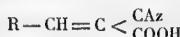
Annales de physique et chimie, 1893.

On sait maintenant que dans l'action du perchlorure de phosphore sur l'acide cyanacétique, le chlorure de cyanacétyle formé doit son instabilité aux réactions secondaires causées probablement par la valeur négative du groupe CH

compris entre deux groupes positifs CAz et COOH. Il était à prévoir que cet acide donnerait des réactions intéressantes avec des corps tels que les aldéhydes et les acétones. C'est pourquoi j'ai étudié ensuite l'action de l'acide cyanacétique sur les aldéhydes. Ces études ont été réunies dans une thèse présentée devant la Faculté des sciences pour l'obtention du titre de docteur.

CONDENSATION DES ALDÉHYDES AROMATIQUES AVEC L'ACIDE CYANACÉTIQUE

J'ai réalisé la synthèse de produits de condensation en chauffant un mélange d'acide cyanacétique et d'aldéhyde aromatique à un point d'ébullition déterminé, la combinaison s'effectue avec dégagement de chaleur et production de vapeur d'eau. Par refroidissement il se dépose des cristaux qui correspondent à la formule générale



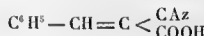
$$R-CH=C<{CAz \atop COOH}$$

J'ai pu généraliser cette méthode en préparant un grand nombre de corps correspondant à cette constitution.

J'ai publié les composés suivants qui n'avaient jamais été obtenus jusqu'alors :

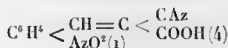
1° Acide phénylcyanacrylique, ses principaux éthers et sels, et les dérivés bromés d'addition.

Ce corps résulte de la condensation de l'aldéhyde benzoïque avec l'acide cyanacétique, il répond à la formule



$$C^6H^5-CH=C<{CAz \atop COOH}$$

2° Acide paranitrophénylcyanacrylique et ses principaux éthers



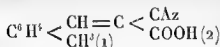
$$C^6H^4<{CH=C \atop AzO^2(1)}<{CAz \atop COOH(4)}$$

composé obtenu par condensation de la paranitrobenzaldéhyde avec l'acide cyanacétique;

3° Acide orthonitrophénylcyanacrylique;

4° Acide métanitrophénylcyanacrylique;

5° Acide orthocrésylcyanacrylique et ses principaux éthers



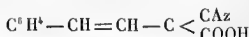
$$C^6H^4 < \begin{matrix} CH = C < \begin{matrix} CAz \\ COOH\,(2) \end{matrix} \\ CH^3(1) \end{matrix}$$

obtenu par condensation de l'aldéhyde orthotoluique avec l'acide cyanacétique;

6° Acide paracrésylcyanacrylique et ses principaux éthers;

7° Acide métacrésylcyanacrylique et ses principaux éthers;

8° Acide cinnaménylcyanacrylique et ses principaux éthers, sels et dérivés bromés d'addition



$$C^6H^5 - CH = CH - C < \begin{matrix} CAz \\ COOH \end{matrix}$$

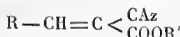
Ces derniers composés proviennent de la condensation de l'aldéhyde cinnamique avec l'acide cyanacétique.

Tous ces corps sont obtenus avec un rendement théorique; on verra tout à l'heure quel parti j'ai tiré de cette réaction.

ACTION DU GAZ AMMONIAC

SUR LES ÉTHERS DE LA FORME $R - CH = C < \begin{matrix} CAz \\ COOR' \end{matrix}$

J'ai établi que le gaz ammoniac réagit sur les éthers cyanés de la forme



$$R - CH = C < \begin{matrix} CAz \\ COOR' \end{matrix}$$

pour donner naissance à des composés dont la constitution chimique n'a pas encore été complètement déterminée.

Ils se conduisent comme des combinaisons d'éthers et d'amides. Cependant les réactions de ces composés et leur stabilité nous font songer à des corps en chaîne fermée.

ACTION DES AGENTS D'OXYDATION

SUR LES ACIDES DE LA FORME $R-CH=C<{CAz \atop COOH}$

J'ai étudié l'action des agents d'oxydation sur les corps précédemment cités, en particulier l'acide azotique.

Il est nécessaire d'employer l'acide fumant. Dans ces conditions on obtient des acides nitrobenzoïques en même temps qu'il se produit de l'ammoniaque et de l'acide carbonique résultant de la destruction du reste de la molécule.

CONDENSATION DES ALDÉHYDES DE LA SÉRIE GRASSE

AVEC L'ACIDE CYANACÉTIQUE

Bulletin de la Société chimique, 1892.

A la suite de la soutenance de ma thèse devant la Faculté des sciences de Paris, j'ai complété ce travail par l'étude de produits de condensation des aldéhydes de la série grasse avec l'acide cyanacétique.

J'ai obtenu des composés de la même forme. Ces condensations s'opèrent avec plus de difficulté et il est nécessaire de faire intervenir un agent de déshydratation tel que l'anhydride acétique. Toutefois cette méthode est générale comme dans le cas des aldéhydes aromatiques, elle m'a permis de préparer une nouvelle série de corps :

1° L'acide cyanocrotonique obtenu par condensation de l'aldéhyde méthylique avec l'acide cyanacétique, déjà connu et le dérivé trichloré provenant de l'action du chloral sur le même acide ;

2° L'acide œnanthyligène cyanacétique obtenu par condensation de l'ananthol sur l'acide cyanacétique.

J'ai préparé depuis le produit de condensation de l'aldéhyde isobutylique avec l'acide cyanacétique, il suffit de traiter à froid le mélange par une petite quantité d'anhydride acétique.

SYNTHÈSE GÉNÉRALE ET PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES NITRILES NON SATURÉS A CHAINE NORMALE

Annales de physique et chimie, 1893.

On ne connaissait avant la publication de ce travail qu'un seul nitrile non saturé à chaîne normale, dans la série aromatique, c'était le nitrile cinnamique. Il avait été obtenu avec de très mauvais rendements par Kruss en faisant agir le sulfocyanure de plomb sur l'acide cinnamique.

J'ai indiqué une méthode qui permet non seulement d'obtenir le nitrile cinnamique mais toute la série des nitriles de la forme



$$R - CH = CH - CAz$$

avec des rendements très voisins de la théorie.

Il suffit de porter les acides à une température d'une dizaine de degrés au-dessus de leur point de fusion. Dans ces conditions, en ayant soin de maintenir la température constante et d'opérer dans le vide, on transforme intégralement ces acides en nitriles.

J'ai pu ainsi préparer pour la première fois et indiquer leurs propriétés :

Les nitriles ortho, méta, para, méthylcinnamique ;

Le nitrile cinnaménylcyanacrylique et les suivants déjà connus :

Le nitrile cinnamique ;

Le nitrile crotonique.

Ces corps comme tous les nitriles sont susceptibles de se saponifier par la potasse aqueuse et de se transformer inté-

galement en *acides non saturés* correspondants. Un certain nombre de ces acides n'étaient pas connus.

Ces travaux ont été repris et vérifiés en Allemagne par Theube, Riedel, etc., *Berichte*, 1895-1897, en France par Charon (*Bulletin Société chimique*, 25 février 1898).

H

ACTION DE L'IODURE DE POTASSIUM

SUR LES DÉRIVÉS CHLORÉS ORGANIQUES

Bulletin de la Société chimique, 1896.

Cette communication a pour but de montrer qu'on peut préparer facilement les dérivés iodés par l'action de l'iodure de potassium sur les dérivés chlorés organiques.

J'ai obtenu ainsi avec les meilleurs rendements les acides iodacétiques par action directe de l'iodure de potassium sur l'acide acétique monochloré.

CHIMIE BIOLOGIQUE

ACTION DES PEPTONES ET DES ALBUMOSES

EN INJECTIONS INTRAVASCULAIRES

Bulletin de la Société de Biologie. — mai 1897.

Les peptones et les albumoses sont des composés qui ont été considérés jusqu'alors comme des produits toxiques lorsqu'ils étaient introduits dans l'organisme. On sait en effet que les peptones sont difficilement tolérées par l'estomac et Dujardin-Beaumetz déclare que loin de favoriser la sécrétion gastrique elle la ralentit (Traité d'hygiène alimentaire) ; aussi les succès que l'on a observés dans l'administration de la peptone ont-ils été généralement obtenus par voie rectale (Hayem, Gautier).

J'ai cherché à me rendre compte de ces mauvais résultats et j'ai pu constater, d'accord avec un grand nombre de physiologistes, que ces peptones étaient toxiques en injection intraveineuse à des doses comprises entre 0,40 et 1 gramme par kilogramme d'animal (Albertoni, Schmitt-Mulheim, Grosjean, Ledoux, Fano, Gley, Brieger, etc.). Les uns rapportent cette toxicité aux peptones, les autres aux albumoses qui s'y trouvent toujours mélangées en quantité plus ou moins grande.

Quelles que soient les affirmations des divers savants et industriels qui les ont examinées, je suis en mesure de pouvoir affirmer que toutes ces expériences ont été faites avec des produits imparfaitement purifiés, ils doivent être considérés comme des mélanges avec des substances appartenant aux classes des albumotoxines et des ptomaïnes.

Je suis arrivé en effet à séparer ces albumotoxines et à reproduire les accidents cités par les auteurs ci-dessus nommés, tandis que les peptones purifiées peuvent être injectées dans les veines à des chiens et des lapins à la dose de 8 grammes par kilogramme d'animal et même plus sans produire aucun phénomène de toxicité. Au contraire les animaux soumis à ce régime engraissent sensiblement et présentent tous les signes d'une bonne santé. De même par la voie stomacale elles sont bien tolérées à haute dose.

ACTION DES PEPTONES ET DES ALBUMOSES
EN INJECTIONS INTRAVASCULAIRES

Comptes rendus de l'Académie des Sciences. — juin 1897.

D'après Albertoni, Schmitt-Mulheim, Grosjean, Ledoux, Fano, Gley et Pachon, Spiro et Erlinger, Lebas, etc., les peptones ou les albumoses n'auraient pas seulement la propriété d'être toxiques en injection intravasculaire, mais elles entraveraient la coagulation du sang. Suivant Contejean le sang qui aurait reçu ainsi en injection intraveineuse ces produits aurait la propriété de sécréter une substance anticoagulante.

Je suis aussi en mesure de prouver que les peptones et les albumoses quand elles sont pures ne provoquent pas de retard dans la coagulation du sang. Cette propriété doit être rapportée aux albumotoxines. Je suis arrivé à purifier

les albumoses suffisamment pour ne plus amener de retard dans la coagulation, mais avec difficulté, car, on le sait, les albumotoxines sont de la même famille que les albumoses. Leur purification est donc très difficile à opérer, c'est pourquoi je compte un seul insuccès chez les chiens. J'ai depuis fait de nouvelles expériences, aucun accident ne s'est produit.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS PROTÉIQUES DES ALBUMINOÏDES NATURELS

Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897

Dans ce mémoire j'ai entrepris d'étudier les produits de décomposition chimique des albuminoïdes sous l'influence des alcalis ainsi que leurs propriétés physiologiques.

On connaissait déjà l'important travail de Schutzenberger, il consistait à décomposer l'albumine par l'eau baryte sous pression dans un autoclave.

Le procédé que j'ai employé est différent. La baryte ne convenait pas pour mes expériences, elle est toxique et malgré toutes les précautions, il en restait toujours une petite quantité dans les produits dérivés que je destinais à l'alimentation des animaux.

J'ai employé la soude en solution à des concentrations différentes et à la pression ordinaire sans me servir d'autoclave.

ACTION DE LA SOUDE CAUSTIQUE ÉTENDUE SUR L'ALBUMINE

Les albuminoïdes soumis à l'action hydratante d'une solution de soude caustique à la concentration de $\frac{1}{100}$ se décomposent à ébullition en donnant des produits que j'ai étudiés. Il se forme des albumoses.

1° Protalbumoses, solubles dans l'eau et précipitables par le chlorure de sodium, c'est le terme qui prend naissance en plus grande quantité ;

2° Deutéroalbumoses, solubles dans l'eau, précipitables par le chlorure de sodium en solution acétique ;

3° Une petite quantité d'hétéroalbumose, $\frac{1}{10}$ environ insoluble.

On est averti que les albuminoïdes sont transformées en albumoses par une ébullition qui devient tumultueuse, celle-ci est due à un grand dégagement de gaz surtout d'hydrogène indice de la dislocation de la molécule.

Si on chauffe plus longtemps on transforme en peptone, mais aussi longtemps que dure la réaction, jamais on ne dépasse le terme des peptones. La concentration alcaline est insuffisante pour décomposer la molécule d'une façon plus complète.

Dans le but d'isoler ces produits d'hydratation j'enlève la soude par l'acide chlorhydrique à l'état de chlorure de sodium, il en résulte des combinaisons chlorhydriques de peptones et d'albumoses assez stables, plus stables même que celles qui prennent naissance dans l'action du suc gastrique, elles donnent naissance à des composés définis.

ACTION DE LA SOUDE CAUSTIQUE A $\frac{1}{10}$ SUR L'ALBUMINE

L'action de la soude caustique à 10 pour 100 est énergique, elle détruit la molécule albuminoïde en donnant à peu près les mêmes produits que ceux qui ont été signalés par Schutzenberger dans l'attaque par l'eau de baryte à 200° dans l'autoclave.

J'ai pu ainsi indiquer les procédés de préparation et préparer :

1° Tyrosine qui est obtenue en quantité théorique ;

2° Glucoprotéines.

Si l'ébullition est maintenue pendant un temps plus long on obtient la leucine.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES PRODUITS DE DÉCOMPOSITION NON PROTÉIQUES DES MATIÈRES ALBUMINOIDES

Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897.

Il était intéressant de rechercher si les produits de décomposition des albuminoïdes non protéiques obtenus par l'action de la soude à $\frac{1}{10}$ avaient une valeur nutritive. Ces produits de décomposition (glucoprotéines, leucines, etc.) contiennent les éléments des matières albuminoïdes proprement dites à peu près dans les mêmes proportions. Il eût été d'une grande importance de montrer que la matière albuminoïde en elle-même n'était pas nécessaire pour l'alimentation et qu'on pouvait lui substituer l'ensemble de ses dérivés non protéiques.

Il n'en est rien, mes expériences ont établi que les corps protéiques étaient indispensables pour assurer la nutrition des animaux à sang chaud.

VALEUR NUTRITIVE DES PEPTONES ET DES ALBUMOSES

Thèse, Paris, 1897. — Les peptones dans l'organisme.

Académie de médecine, 1898

Ce mémoire est constitué par une série comparative d'expériences d'animaux nourris avec des peptones, des albuminoïdes et des albumoses.

Il en résulte que les albuminoïdes ont une valeur nutritive supérieure à celle de leurs dérivés.

Les albumoses sont supérieures aux peptones.

Je dois attribuer ces résultats :

1° A la dislocation de la molécule qui ne contient plus de soufre ou une quantité beaucoup moindre ;

2° A une quantité d'énergie moins grande fournie à l'organisme.

LES PEPTONES DANS L'ORGANISME

Présenté à l'Académie de médecine le 22 février 1898.

Cette étude comprend un résumé de mon travail sur les peptones et les albumoses dont j'ai indiqué les principaux points précédemment. Il contient aussi quelques expériences nouvelles et dans un autre ordre d'idées.

Je veux parler de l'injection intraveineuse des peptones chez des animaux qui ont été infectés préalablement par le staphylococcus pyogenes aureus. On savait déjà que l'injection des peptones augmente la vitalité des globules du sang. Je pensais ainsi pouvoir mettre l'organisme dans un état de défense plus accentué et le faire résister à l'infection. Mes expériences ne vérifient pas cette façon de voir, mais cependant sous l'influence de l'injection des peptones les globules du sang augmentent.

Comme conséquence clinique de mon travail, je pense que les peptones peuvent être utilement substituées aux albuminoïdes et les remplacer avantageusement dans les cas où, pour des raisons diverses (dyspepsies, tumeurs du tube digestif, etc.), les albuminoïdes ne pourraient être absorbés ou transformés en peptone dans l'estomac ou l'intestin. Dans tous les cas, l'absorption des peptones par le rectum et peut-être directement par injection hypodermique peuvent rendre de très grands services. Mais l'on ne doit donner aux malades que des peptones qui ont été purifiées dans les con-

ditions que j'indique et s'assurer de leur pureté par une injection préalable à un animal de 2 grammes au moins par kilogramme d'animal par la voie intraveineuse. Cette dose ne doit en aucune façon troubler son état général.

TITRES

1888. Licencié ès sciences physiques de l'Université de Paris.
1889. Membre de la Société chimique de Paris.
1890. Pharmacien de première classe de l'Université de Paris.
1892. Docteur ès sciences physiques de l'Université de Paris.
1897. Docteur en médecine de l'Université de Paris.

FONCTIONS OFFICIELLES

1886. Interne en pharmacie des hôpitaux de Paris.
1893. Préparateur aux travaux pratiques de chimie à la Faculté de médecine de Paris.
1893. Chef des travaux de chimie biologique à la Faculté de médecine de Paris.
1894. Professeur de chimie à l'Association polytechnique (Paris).
1897. Secrétaire de la Commission des logements insalubres de la ville de Paris.

MÉDAILLES

1886-87. Médaille d'argent à l'École supérieure de pharmacie de Paris.
1887-88. Médaille d'argent à l'École supérieure de pharmacie de Paris.
1890. Médaille de bronze des hôpitaux de Paris.

CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.